

⑨ · BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 40 39 631 A 1

⑮ Int. Cl. 5:

A 61 K 31/645

A 61 K 31/495

A 61 K 31/40

A 61 K 31/445

// (A61K 31/645,

31:495)A61K 31:40,

31:445, C07D 401/04,

401/06, 401/14,

417/12, 417/14,

405/12, 209/90,

311/04, 335/06,

471/08, 471/10,

513/08

⑯ Anmelder:

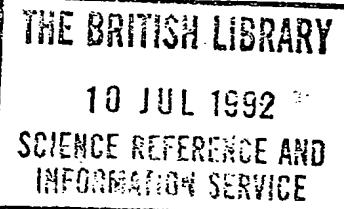
Troponwerke GmbH & Co KG, 5000 Köln, DE

⑰ Vertreter:

Müller, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 5090
Leverkusen

⑯ Erfinder:

Bode-Greuel, Kerstin, Dr., 5204 Lohmar, DE



⑯ Neuoprotektive Kombination

⑯ Die Erfindung betrifft die Kombination von 5-HT_{1A}-rezeptoragonistischen Wirkstoffen mit 5-HT₂-rezeptorantagonistischen Wirkstoffen sowie ihre Herstellung. Die Kombination hat im Vergleich zur Applikation von 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten oder 5-HT₂-Rezeptorantagonisten alleine eine erhöhte neuoprotektive Wirkung und kann in Arzneimitteln zur Behandlung von cerebralen Ischämien eingesetzt werden.

DE 40 39 631 A 1

DE 40 39 631 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine synergistische Kombination von 5-HT_{1A}-rezeptoragonistischen Wirkstoffen mit 5-HT₂-rezeptorantagonistischen Wirkstoffen, ihre Herstellung sowie ihre Verwendung in neuroprotektiven Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von Zuständen der cerebralen Ischämie.

Cerebrale Durchblutungsstörungen haben ein Absterben von Gehirnzellen zur Folge. Diese neuronale Degeneration, die oft erst verzögert eintritt, führt zu Funktionsausfällen im Gehirn mit neurologischen und/oder psychischen Symptomen [Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1, 155–185 (1981)].

Die Ursachen für cerebrale Durchblutungsstörungen können durch Arteriosklerose bedingte Gefäßverschlüsse, Hirnblutungen u. a. nach Gefäßriß bei Bluthochdruck, aber auch Ischämien durch Blutdruckabfall oder Embolie sein.

Es ist bekannt, daß 5-HT_{1A}-rezeptoragonistische Wirkstoffe sowohl bei einer prophylaktischen, als auch bei einer nach der cerebralen Ischämie erfolgten Behandlung die neuronale Degeneration und die in Folge auftretenden Funktionsausfälle des Gehirns vermindern [DE-OS 35 43 794].

Es wurde gefunden, daß 5-HT_{1A}-rezeptoragonistische Wirkstoffe überraschenderweise die neuroprotektive Wirkung von 5-HT₂-rezeptorantagonistischen Wirkstoffen in synergistischer Weise verstärken.

Unter 5-HT_{1A}-rezeptoragonistischen Wirkstoffen (Komponente A) im Rahmen der Erfindung werden serotonin-agonistische Wirkstoffe verstanden, die bei der Bindung an 5-HT_{1A}-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 10 000 nmol/l aufweisen.

Bevorzugt sind solche Wirkstoffe, die bei einer Bindung an 5-HT_{1A}-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 1000 nmol/l, besonders bevorzugt von 0,1 bis 100 nmol/l, insbesondere kleiner 10 nmol/l, aufweisen.

Solche Wirkstoffe können im Adenylat-Cyclase-Test (EC₅₀-Wert) identifiziert werden [J. Pharmacol. Exp. Ther. 238, 248–253 (1986)]. 5-HT_{1A}-Liganden mit agonistischer bzw. partiell agonistischer Wirkung inhibieren die Forskolin-stimulierte Adenylat-Cyclase. Wirkstoffe, die die Enzymaktivität vermindern, haben eine Serotonin-agonistische bzw. partiell Serotonin-agonistische Wirkung. Der genannte Adenylat-Cyclasetest kann beispielsweise wie folgt durchgeführt werden.

Rattenhippocampus-Membranen werden unter geeigneten Bedingungen mit α-³²P-ATP und Forskolin in Ab- und Anwesenheit von erfundungsgemäßen Verbindungen inkubiert. Nach Abstoppen der Reaktion wird das radioaktiv markierte cycloAMP isoliert und quantitativ bestimmt. Daraus wird die Enzymaktivität berechnet.

Die Bindungsstärke (Inhibitionskonstante bzw. K_i-Wert) ist ein Maß für die Wechselwirkungen zwischen einem Wirkstoff und den 5-HT_{1A}-Rezeptoren [Molecular Pharmacology 16, 687–699 (1979); J. Neurochem. 36, 220–226 (1981)].

Die Bindungsstärke kann beispielsweise wie folgt bestimmt werden:

Kalbshippocampus-Membranen werden mit ³H-Serotonin in An- und Abwesenheit von zu untersuchenden Substanzen inkubiert. Die Reaktion wird durch Filtration gestoppt und die auf den Filtern verbleibende Radioaktivität gemessen. Aus den erhaltenen Verdrängungskurven werden IC₅₀-Werte bzw. Inhibitionskonstanten K_i berechnet.

Bevorzugte Wirkstoffe mit Serotonin-agonistischer Wirkung, die bei der Bindung von 5-HT_{1A}-Rezeptoren eine Bindungsstärke (K_i-Wert) von kleiner als 10 000 nmol/l aufweisen, werden z. B. beschrieben in SCRIP's Serotonin Report; PJB-Publications (1988) und bei J. Fozard, Trends in Pharmacological Sciences 8, 501 (1987).

Hierzu gehören beispielsweise Verbindungen aus den Substanzklassen der Aryl- und Hetaryl-piperazine (bekannt auch u. a. aus DE-A 2 20 873; DE-A 33 21 969; EP-A 82 402; DE-A 35 29 872; DE-A 32 48 160),

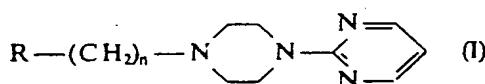
Aminotetrahydrobenzindole (DE-A 33 46 573; EP-A 1 53 083; EP-A 1 62 695), Indolamine (u. a. Fozard, Trends in Pharmacological Science 8, 501 (1987); Scrip's Serotonin-Report, PJB-Publications (1988); EP-A 2 36 930, DE-A 31 31 728; DE-A 29 40 687; DE-A 33 20 521),

Aminoalkyl-benzodioxane (u. a. Fozard, Trends in Pharmacological Science 8, 501 (1987); Scrip's Serotonin Report, PJB-Publications (1988); EP-A 2 36 930; EP-A 1 70 213),

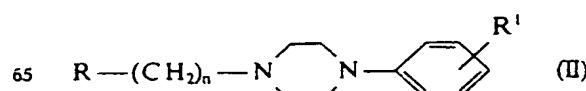
Amino-tetraline (u. a. Fozard, Trends in Pharmacological Science 8, 501 (1987); Scrip's Serotonin-Report, PJB-Publications (1988); EP-A 41 488; EP-A 2 36 930),

Amino-chromane und -thiopyran (DE-A 34 30 284), Tetrahydropyridine (z. B. aus Fozard, Trends in Pharmacological Science 8, 501 (1987); Scrip's Serotonin-Report, PJB-Publications (1988); EP-A 3 199).

Aus der Gruppe der Aryl- und Hetaryl-piperazino sind die 2-Pyrimidinyl-1-piperazin-Derivate der Formel (I)

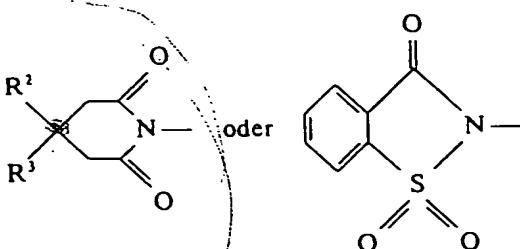


60 bzw. die Aryl-1-piperazin-derivate der Formel (II)



in der

r für eine der Zahlen 2, 3 oder 4 steht,
r für einen der Reste



5

10

15

steht,
worin

R¹ für Wasserstoff, C₁—C₄-Alkoxy oder Halogen steht, und
R², R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder C₁—C₄-Alkyl bedeuten oder
R², R³ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Piperidinrings einen Cyclopentyl- oder -hexylring bilden,
und deren Salze bevorzugt.

Außerdem seien noch (+)-N-[2-[4-[2,3-Dihydro-2-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl]-1-piperazinyl]ethyl]-4-fluorobenzamidhydrochlorid (INN: Flesinoxanhydrochlorid) und 6-[3-[4-[o-Methoxyphenyl]-1-piperazinyl]propyl]amino]-1,3-dimethylenacil (INN: Urapidil) genannt.

Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:
8-[4-N-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-8-azaspiro[4,5]-decan-7,9-dionhydrochlorid (nach INN: Buspiron),
4,4-Dimethyl-1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-2,6-piperidindionhydrochlorid (nach INN: Gepiron),
2-(4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl)-butyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidhydrochlorid (nach INN: Ipsapiron).

Insbesondere bevorzugt ist Ipsapiron.

Die Piperazinderivate sind an sich bekannt [DE 20 57 845/US 37 17 634, DE 33 21 969; DE 32 48 160/US 44 23 049; Scrip-Report, PJB-Publications (1988)] und können nach den dort angegebenen Verfahren hergestellt werden.

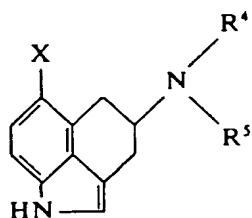
Aus der Gruppe der Tetrahydrobenzindole sind die 1,3,4,5-Tetrahydrobenz-[c,d]indole der Formel

20

25

30

35



40

45

in welcher

X für H, OCH₃, OH, SCH₃, Halogen, CN oder CONH₂ steht,

R⁴ für Wasserstoff oder C₁—C₄-Alkyl steht, und

R⁵ die für R⁴ angegebene Bedeutung hat oder für eine Gruppe —Y—Z steht,

wobei

Y eine geradkettige Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und
Z Amino, C₁—C₄-Alkoxy, Sulfonamido, Carbonamido oder den 1,6-Diodio-3-oxo-2H-, 1,2-benzisothiazol-2-yl- oder 4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl-Rest bedeutet,
und deren Salze bevorzugt.

Besonders bevorzugt genannt seien 4-(N,N-Dipropyl)amino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz-[c,d]indol, 4-[4-(N-1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxido)]butylamino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol.

Insbesondere bevorzugt wird hiervon 4-(N,N-Dipropyl)-amino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol.

Die Tetrahydronbenzindol-Derivate sind an sich bekannt (DE-A 33 46 573; EP-A 1 53 083; EP-A 1 62 685) und können nach den dort angegebenen Verfahren hergestellt werden.

Aus der Gruppe der Indolamine sind die Tryptamin-Derivate der Formel

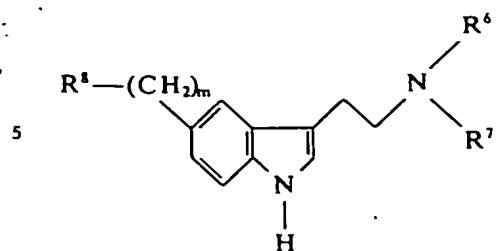
50

55

60

65

No!



wobei

m für 1 und 2

R8 für CONR2R3 oder SO2NR2R3 steht, wobei R2, R3 oben angegebene Bedeutung haben, und

15 R6, R7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl(C1 bis etwa C6) bedeuten, oder m für die Zahl 0,

R8 für CONR2R3 steht, wobei R2, R3 die oben angegebene Bedeutung haben und

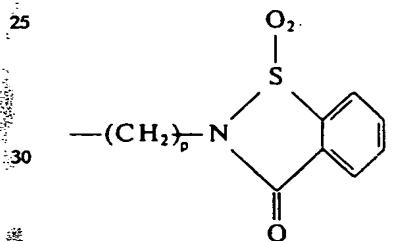
R6, R7 die oben angegebene Bedeutung haben, oder

m für die Zahl 0,

20 R8 für H, OH, OCH3 steht,

R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet und

R7 für den Rest



steht,

wobei p für die Werte 2, 3, 4 oder 5 steht,

und/oder deren Salze bevorzugt.

Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

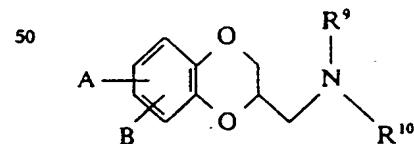
5-Carboxaminotryptamin, N,N-Dipropyl-5-carboxamidotryptamin, 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)acetamid (AH-25 086), 3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)methansulfonamid (GR 43 175), 3-(2-[4-[2-(1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxido)]butyl]amino)ethyl-5-methoxy-1H-indol.

Insbesondere bevorzugt wird hiervon N,N-Dipropyl-5-carboxamidotryptamin und 3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)methansulfonamid.

Die Tryptamin-Derivate sind an sich bekannt (Fozard, Trends in Pharmacological Sciences 8, 501 (1987);

45 Scrip's Serotonin-Report, PJB-Publications (1988); EP-A 2 36 930; DE-A 31 31 728; DE-A 29 40 687, DE-A 33.20 521) und können nach den dort angegebenen Verfahren hergestellt werden.

Aus der Gruppe der Aminoalkyl-benzodioxane sind die 2-Aminomethyl-Derivate der Formel



wobei

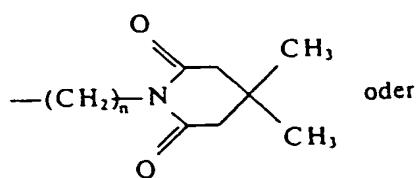
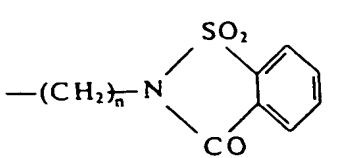
A, B für Wasserstoff oder gemeinsam für -CH=CH-CH=CH- stehen und einen Ring bilden,

R9 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

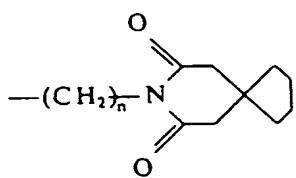
R10 für

60

65



5



10

15

wobei

n für die Zahlen 2, 3 oder 4 steht, oder

-NR⁹R¹⁰ für [1-Phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on]-8-yl steht

und/oder deren Salze bevorzugt.

Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

8-(1,4-Benzodioxan-2-yl-methyl)-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on (nach INN: Spiroxatrin), 8-[4-(1,4-benzodioxan-2-ylmethylamino)butyl]-8-azaspiro[4.5]-decan-7,9-dion (MDL 72832), 2-[4-(1,4-benzodioxan-2-ylmethylamino)butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid.

Insbesondere bevorzugt wird hiervon 2-[H-(1,4-Benzodioxan-2-ylmethylamino)-butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid.

Die Aminomethyl-benzodioxan-Derivate sind an sich bekannt (EP-A 2 36 930; Fozard, Trends in Pharmacological Sciences 8, 501 (1987); Scrip's Serotonin-Report, PJB-Publications (1988); EP 1 70 213) und können nach den dort angegebenen Verfahren hergestellt werden.

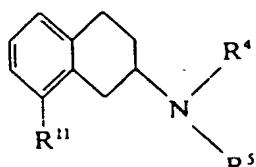
Aus der Gruppe der Amino-tetraline sind die 2-Amino-Derivate der Formel

20

25

30

35



40

in welcher

R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben und

- a) R¹¹ für OH, OCH₃, NH₂, OCOR₁, NHCOR₁ oder NHSO₂CH₃ steht, wobei R₁ oben angegebene Bedeutung hat falls R⁵ = Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl ist, oder
- b) R¹¹ für OH, OCH₃ steht, falls R⁵ die oben angegebene Bedeutung von –Y–Z besitzt, oder
- c) R¹¹ für –Y–Z oder –O–Y–Z steht, wobei –Y–Z die oben angegebene Bedeutung hat, falls R⁵ für C₁–C₄-Alkyl steht,

45

und deren Salze bevorzugt.

Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

2-(N,N-Dipropylamino)-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, 2-[4-[2-(1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1-dioxi-do)]butyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin.

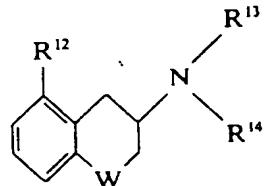
50

Insbesondere bevorzugt wird hiervon 2-(N,N-Dipropylamino)-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin.

Die Aminotetralin-Derivate sind an sich bekannt (EP-A 41 488; EP-A 2 36 930; Arvidsson et al. J. Med. Chem. 30, 2105, 1987) und können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

55

Aus der Gruppe der Amino-chromane und -thiopyrane sind die 3-Aminochroman- und -thiopyran-Derivate der Formel



60

65

wobei

W für Sauerstoff oder Schwefel steht,

¹³, R¹⁴ die für R⁴, R⁵ angegebene Bedeutung haben oder für Phenyl stehen,

¹² für Wasserstoff, Hydroxy oder C₁—C₄-Alkoxy steht und/oder deren Salze bevorzugt.

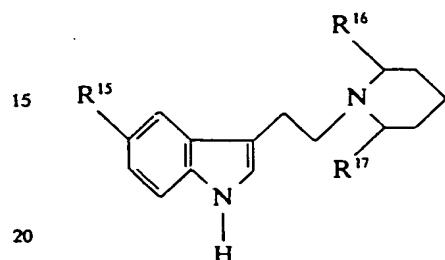
Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

5 3-N,N-Dipropylamino-5-hydroxy-thiochroman, 3-N,N-Dipropylamino-5-ethoxy-thiochroman, 3-N,N-Dipropylamino-5-ethoxy-chroman.

Insbesondere bevorzugt wird hiervon 3-N,N-Dipropylamino-5-hydroxy-thiochroman.

Die 3-Aminochroman- und -thiopyran-Derivate sind an sich bekannt (EP-A 2 22 996) und können nach den dort angegebenen Verfahren hergestellt werden.

10 Aus der Gruppe der Indolylalkylpiperidine sind die 1-[2-(3-Indolyl)ethyl]-Derivate der Formel



wobei

R¹⁵ für H, Halogen, Methyl, CN oder CONH₂ steht, und

25 R¹⁶, R¹⁷ gleich oder verschieden sind und für Methyl oder Ethyl stehen, und/oder deren Salze bevorzugt.

Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

1-[2-(3-Indolyl)]-ethyl-2,6-dimethyl-piperidin,

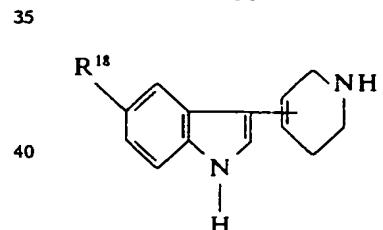
1-[2-[3-(5-Carboxamido)indolyl]]ethyl-2,6-dimethyl-piperidin.

30 Insbesondere bevorzugt wird hiervon

1-[2-[3-(5-Carboxamido)indolyl]]ethyl-2,6-dimethyl-piperidin.

Die 1-[2-(3-Indolyl)]ethyl-piperidin-Derivate sind an sich bekannt (DE-A 34 30 284) und können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Aus der Gruppe der Tetrahydropyridine sind die Indolyl-tetrahydropyridin-Derivate der Formel



45 wobei

R¹⁸ für H, OCH₃, O-Ethyl, O-Propyl oder Halogen steht, und/oder deren Salze bevorzugt.

Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

5-Methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol (RU 24 924),

50 5-Methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl)-1H-indol.

Insbesondere bevorzugt wird hiervon 5-Methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol.

Die Indolyl-tetrahydropyridin-Derivate sind an sich bekannt (EP-A 3 199; SCRIP's Serotonin report, PJB-Publications (1988); Fozard, Trends in Pharmacological Sciences 8, 501 (1987)) und können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

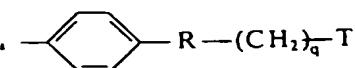
55 Unter 5-HT₂-rezeptorantagonistischen Wirkstoffen (Komponente B) im Rahmen der Erfindung werden serotoninantagonistische Wirkstoffe verstanden, die bei der Bindung an 5-HT₂-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 1000 nmol/l, bevorzugt von 0,1 bis 100 nmol/l, insbesondere kleiner 10 nmol/l, aufweisen.

Solche Wirkstoffe können im Phosphoinositol-Umsatz-Test untersucht werden [J. Pharmacol. Exp. Ther. 244, 1051—1056 (1988)]. 5-HT₂-Liganden mit antagonistischer Wirkung inhibieren den Serotonin-stimulierten Phosphoinositol-Umsatz. Der gesamte Test kann beispielsweise wie folgt durchgeführt werden:

Cortex-Schnitte 8 Tage alter Ratten werden unter geeigneten Bedingungen mit ³H-myo-Inositol und Serotonin in An- und Abwesenheit von den zu untersuchenden Verbindungen inkubiert. Nach Abstoppen der Reaktion werden die radioaktiv markierten Inositolphosphate isoliert und quantitativ bestimmt.

65 Bevorzugte 5HT₂-antagonistische Wirkstoffe, die bei einer Bindung an 5-HT₂-Rezeptoren eine Bindungsstärke von 1000 nmol/l aufweisen, sind beispielsweise 4-Fluorphenylderivate wie in Fortschritte der Arzneimittelforschung 30, 367—456 (1986) beschrieben.

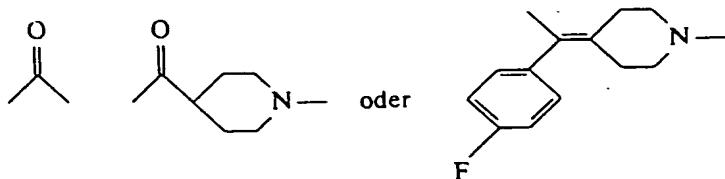
Aus dieser Gruppe sind die 4-Fluorphenylverbindungen der allgemeinen Formel



worin

R für eine Gruppe der Formel

5

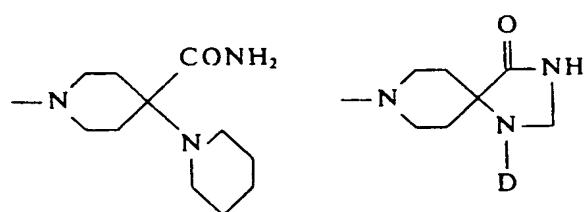


10

15

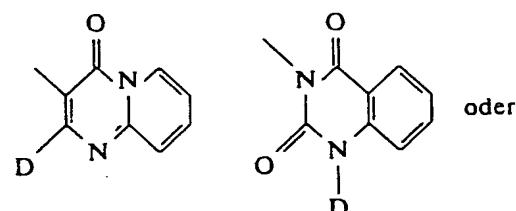
steht,

T für eine Gruppe der Formel



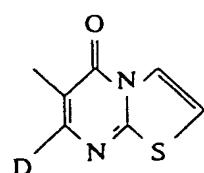
20

25



30

35



40

45

steht,
worin

D Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeutet und

q für eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht und deren Salze bevorzugt.

Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

50

1-(4-Fluorphenyl)-4-(4-piperidino-4-carbamoylpiperidino)-1-butanon (INN: Pipamperon);

4-Phenyl-8-[3-(4-fluorbenzoyl)propyl]-1-oxo-2,4,8-triaspiro[4.5]decan (INN: Spiperon);

3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-ethyl]-2,4[1H, 3H]-quinazolinedion (INN: Ketanserin)

Pirenperin (INN) sowie Ritanserin (INN).

Insbesondere bevorzugt ist Ketanserin.

55

Die 4-Fluorphenyl-Derivate sind an sich bekannt [EP 13 612; BE 6 10 830; US 31 55 669; US 31 55 670; US

31 61 644; EP 37 265] und können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Wie bereits beschrieben, verstärken die 5HT_{1A} -rezeptoragonistischen Wirkstoffe in synergistischer Weise die neuroprotektive Wirkung von 5-HT_2 -rezeptorantagonistischen Wirkstoffen in der Weise, daß sogar bei Mengen, bei denen der 5HT_{1A} -Agonist keine neuroprotektive Wirkung zeigt, durch Kombination mit einem geeigneten 5-HT_2 -Antagonisten, der ebenfalls keine oder nur geringe neuroprotektive Wirkung hat, sowohl bei prophylaktischer als auch bei einer nach der cerebralen Ischämie erfolgenden Behandlung die neuronale Degeneration und die in Folge auftretenden Funktionsausfälle des Gehirns deutlich vermindert.

60

Bezogen auf einen Gewichtsteil des 5HT_{1A} -agonistischen Wirkstoffes (Komponente A) können 0,01 bis 100 Gewichtsteile, bevorzugt 0,1 bis 10 Gewichtsteile des 5HT_2 -antagonistischen Wirkstoffes (Komponente B) eingesetzt werden.

65

Besonders gute neuroprotektive Wirkung haben Kombinationen Ipsapiron, Gepiron und Buspiron als Komponente A mit Ketanserin als Komponente B.

Besonders gute neuroprotektive Wirkung hat die Kombination von Ipsapiron mit Ketanserin, bevorzugt in

inem Mengenverhältnis von 1 bis 10 Gewichtsteilen Ketanserin zu 1 bis 5 Gewichtsteilen Ipsapiron. Sie ist deshalb ganz besonders bevorzugt.

Die Kombination kann hergestellt werden, indem man die Einzelkomponenten in diese auflösende inerte Lösungsmittel auflöst und gegebenenfalls nach Abdampfen des Lösemittels die Kombination in üblicher Weise mit Hilfsstoffen vermischt. Als inerte Lösemittel seien beispielhaft Alkohole wie Ethanol oder Polyethylenglykol genannt. Die Komponenten können auch als Feststoff gemischt werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen die erfundungsgemäße Kombination enthalten, die aus der erfundungsgemäßen Kombination bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Kombination soll in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmasse vorhanden sein.

Neben der Kombination können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Kombination in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 100 mg/kg, bevorzugt in Gesamtmengen von etwa 1 mg/kg bis 50 mg/kg, Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen.

Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und vom Körpergewicht des behandelten Objekts, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

Die Wirkungsweise der erfundungsgemäßen Kombination zu präventiven und nachfolgenden Behandlung von cerebralen Ischämien lassen sich anhand des Gerbil-Modells (Rennmäuse-Modell) der transienten globalen Vorderhirn-Ischämie nachweisen.

Prüfmethoden

Für die Auslösung einer transienten Vorderhirn-Ischämie wurden bei mongolischen Wüstenrennmäusen (Gerbil) beide Halsschlagadern 5 Minuten lang unter Halothannarkose (1%ig in Raumluft) abgeklemmt. Sieben Tage nach der Ischämie wurden die Tiere transkardinal zwecks Paraffineinbettung der Gehirne perfundiert. Es wurden 7 µm dicke Frontalschnitte der Gehirne hergestellt. Aus 4 verschiedenen Ebenen wurde jeweils ein Schnitt mikroskopisch mittels einer Camera-lucida-Projektion ausgewertet. Die im CA1-Bereich überlebenden Pyramidenzellen wurden innerhalb standardisierter Rahmen gezählt. Für jedes Tier wurden sämtliche Zahlen addiert. Die Signifikanz der unterschiedlichen Durchschnittswerte wurde durch eine Varianzanalyse nach Schaffe ermittelt. P 0,05 wurde als Signifikanzniveau festgelegt.

15 Minuten vor Eintritt der Ischämie und zweimal täglich an den 3 folgenden Tagen wurden Medikamente intraperitoneal in 300 µl 0,9%igem NaCl injiziert.

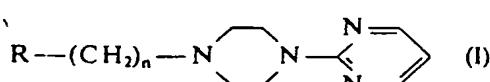
Ergebnisse

Ketanserin wurde in einer Dosis von 5 mg/kg verabreicht, die eine submaximale Wirkung mit einem 52%igen Schutz der Pyramidenzellen (s. Zeichnung) hervorrief. Durch Zusatz zunehmender Dosen Ipsapiron wurde die neuroprotektive Wirkung von Ketanserin, selbst bei einer Dosis (1 mg/kg), bei der Ipsapiron unwirksam war (*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001), weiterverbessert.

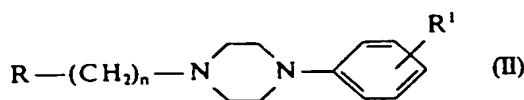
Diagramm 1: Ipsapiron [5-HT_{1A}-Agonist]
 Diagramm 2: Ketanserin [5-HT₂-Antagonist]
 Diagramm 3: Ipsapiron + Ketanserin-Kombination

Patentansprüche

1. Kombinationspräparat, enthaltend mindestens einen Wirkstoff mit Serotonin-agonistischer Wirkung, die bei der Bindung an 5-HT_{1A}-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 10 000 nmol/l aufweisen (Komponente A) sowie Wirkstoffe mit Serotonin-antagonistischer Wirkung, die bei der Bindung an 5-HT₂-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 1000 nmol/l aufweisen (Komponente B).
2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Komponente A
 1) ein 2-Pyrimidinyl-1-piperazin-Derivat der Formel



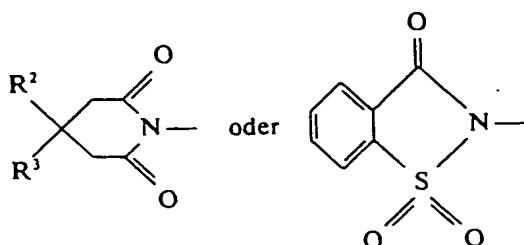
65 oder Aryl-1-piperazin-Derivate der Formel



5

in der
n für eine der Zahlen 2, 3 oder 4 steht,
R für einen der Reste

10

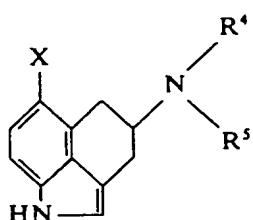


15

20

steht,
worin

R¹ für Wasserstoff, C₁—C₄-Alkoxy oder Halogen steht, und
R², R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder C₁—C₄-Alkyl bedeuten oder
R², R³ gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Piperidinrings einen Cyclopentyl- oder -hexylring bilden, oder
2) 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[c,d]indole der Formel



30

35

in welcher
X für H, OCH₃, OH, SCH₃, Halogen, CN oder CONH₂ steht,

40

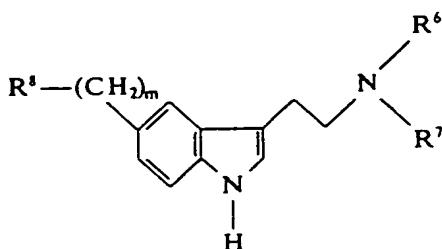
R⁴ für Wasserstoff oder C₁—C₄-Alkyl steht, und

R⁵ die für R⁴ angegebene Bedeutung hat oder für eine Gruppe —Y—Z steht,

wobei

Y eine geradkettige Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und
Z Amino, C₁—C₄-Alkoxy, Sulfonamido, Carbonamido oder den 1,6-Dioxido-3-oxo-2H-1,2-benzisothiazol-2-yl- oder 4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl-Rest bedeutet, oder
3) ein Tryptamin-Derivat der Formel

45



50

55

wobei

m für 1 und
R⁸ für CONR²R³ oder SO₂NR²R³ steht, wobei R², R³ oben angegebene Bedeutung haben, und
R⁶, R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl (C₁ bis etwa C₆) bedeuten, oder

m für die Zahl 0,

R⁸ für CONR²R³ steht, wobei R², R³ die oben angegebene Bedeutung haben und

60

R⁶, R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben, oder

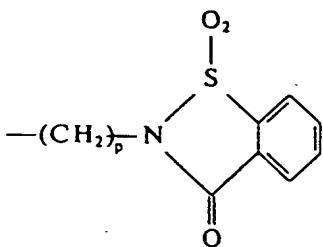
m für die Zahl 0,

R⁸ für H, OH, OCH₃ steht.

65

R⁶ Wasserstoff oder Methyl bedeutet und
R⁷ für den Rest

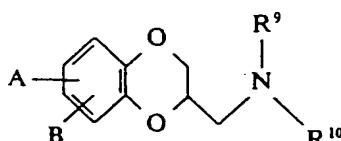
5



10

steht,
wobei p für die Werte 2, 3, 4 oder 5 steht,
4) 2-Aminomethyl-Derivate der Formel

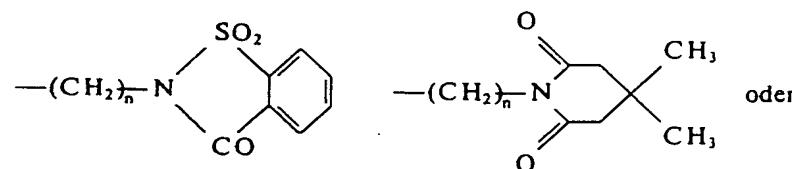
20



25

wobei
A, B für Wasserstoff oder gemeinsam für $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ stehen und einen Ring bilden,
R⁹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
R¹⁰ für

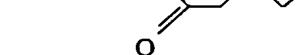
30



35



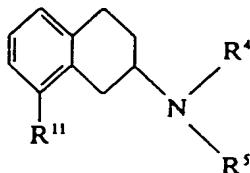
40



45

wobei
n für die Zahlen 2, 3 oder 4 steht, oder
—NR⁹R¹⁰ für [1-Phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on]-8-yl steht
oder
5) ein 2-Amino-Derivat der Formel

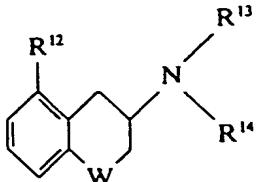
55



60

in welcher
R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben und
a) R¹¹ für OH, OCH₃, NH₂, OCOR₁, NHCOR₁ oder NHSO₂CH₃ steht, wobei R₁ oben angegebene
Bedeutung hat, falls R⁵ = Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl ist, oder
b) R¹¹ für OH, OCH₃ steht, falls R⁵ die oben angegebene Bedeutung von —Y—Z besitzt, oder
c) R¹¹ für —Y—Z oder —O—Y—Z steht, wobei —Y—Z die oben angegebene Bedeutung hat, falls
R⁵ für C₁–C₄-Alkyl steht, oder
6) ein 3-Aminochroman- und -thiopyran-Derivate der Formel

65

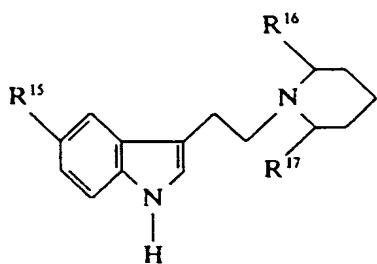


5

wobei

W für Sauerstoff oder Schwefel steht,
 R¹³, R¹⁴ die für R⁴, R⁵ angegebene Bedeutung haben oder für Phenyl stehen,
 R¹² für Wasserstoff, Hydroxy oder C₁—C₄-Alkoxy steht, oder
 7) ein 1-[2-(3-indolyl)]ethyl-Derivate der Formel

10



15

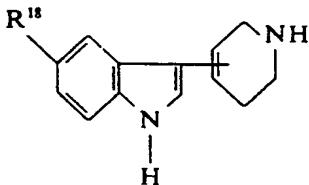
20

25

wobei

R¹⁵ für H, Halogen, Methyl, CN oder CONH₂ steht, und
 R¹⁶, R¹⁷ gleich oder verschieden und für Methyl oder Ethyl stehen, oder
 8) Indolyl-tetrahydropyridin-Derivate der Formel

30



35

40

wobei

R₁₈ für H, OCH₃, O-Ethyl, O-Propyl oder Halogen steht,
 und/oder deren Salze eingesetzt wird.

3. Kombinationspräparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Komponente A folgende Wirkstoffe eingesetzt werden:

45

8-[4-N-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-8-azaspiro[4.5]-decan-7,9-dionhydrochlorid (nach INN: Buspiron),

50

4,4-Dimethyl-1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-2,6-piperidindionhydrochlorid (nach INN: Gepiron),

2-(4-(4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl)-butyl)-1,2-benzoisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxidhydrochlorid (nach INN: Ipsapiron),

55

(+)-N-[2-[4-[2,3-Dihydro-2-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl]-1-piperazinyl]ethyl-4-fluorobenzamidhydrochlorid (INN: Flesinoxanhydrochlorid),

6-[[3-[4-[o-Methoxyphenyl]1-piperazinyl]propyl]amino]-1,3-Dimethylenacin (INN: Urapidil),

5-Carboxaminotryptamin,

60

N,N-Dipropyl-5-carboxamidotryptamin, 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)acetamid (AH 25 086),

3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)methansulfonamido (GR 43 175),

3-(2-[4-[2-(1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxido)butyl]amino)-ethyl-5-methoxy-1H-indol,

8-(1,4-Benzodioxan-2-yl-methyl)-1-methyl-1,3,8-triaspiro[4.5]decan-4-on (nach INN: Spiroxatrin),

8-[4-(1,4-Benzodioxan-2-yl-methylamino)butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion (MDL 72832),

2-[4-(1,4-Benzodioxan-2-yl-methylamino)butyl]-1,2-benzoisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid,

2-(N,N-Dipropylamino)-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin,

2-[4-[2-(1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-1-dioxido)]butyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin,

3-N,N-Dipropylamino-5-hydroxy-thiochroman,

65

3-N,N-Dipropylamino-5-ethoxy-thiochroman,

3-N,N-Dipropylamino-5-ethoxy-chroman,

1-[2-(3-Indolyl)]-ethyl-2,6-dimethyl-piperidin,

1-[2-[3-(5-Carboxamido)indolyl]ethyl-2,6-dimethyl-piperidin,

5 5-Methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol (RU 24 924) oder
 4-(N,N-Dipropyl)amino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol oder
 4-[4-(N-1,2-Benzisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxido)]butylamino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol-hydrochlorid eingesetzt wird.

5 4. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Komponente A Ipsapiron, Gepiron, Buspiron,

10 4-(N,N-dipropyl)-amino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol,

10 2-[H-(1,4-benzodioxan-2-yl-methylamino)butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid,

10 N,N-Dipropyl-5-carboxyamidotryptamin-3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)methansulfonimid,

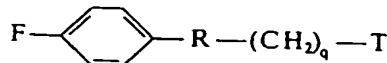
15 5-Methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol,

15 2-(N,N-Dipropylamino)-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin,

15 1-[2-[3-(5-carboxamido)]ethyl-2,6-dimethylpiperidin, oder

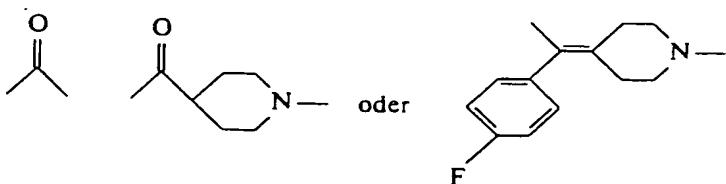
15 3-N,N-Dipropylamino-5-hydroxy-thiochroman verwendet.

15 5. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Komponente B einen 4-Fluorphenyl-derivat der Formel



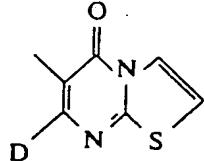
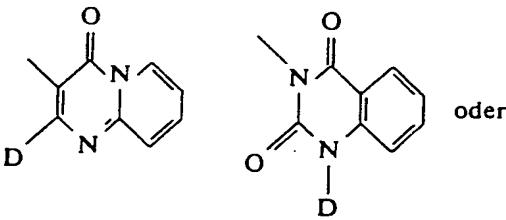
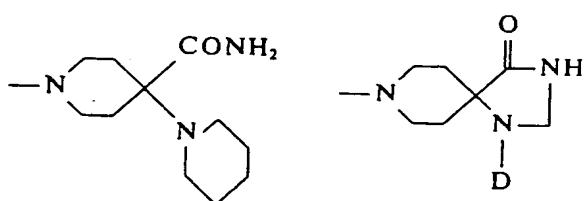
worin

R für eine Gruppe der Formel



steht,

T für eine Gruppe der Formel



60 steht,

worin

D Wasserstoff, C₁—C₄-Alkyl oder Phenyl bedeutet und

q für eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht und deren Salze verwendet.

65 6. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Komponente B Pipamperon, Spiperon, Ketanserin, Pirenperin oder Ritanserin einsetzt.

7. Kombinationspräparat nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie auf 1 Gewichtsteil der Komponente A 0,01 bis 100 Gewichtsteile der Komponente B enthalten.

8. Verwendung der Kombinationen nach den Ansprüchen 1 bis 7 zur Behandlung von cerebralen Ischämien.
9. Verwendung von Serotonin-agonistischen Wirkstoffen, die bei der Bindung an 5-HT_{1A}-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 10 000 nmol/l aufweisen zur Verstärkung der neuroprotektiven Wirkung von Serotonin-antagonistischen Wirkstoffen, die bei der Bindung an 5-HT₂-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 1000 nmol/l aufweisen.
10. Verfahren zur Herstellung eines Kombinationspräparates nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Einzelkomponenten in diese aufhörende inerte Lösemittel auflöst und gegebenenfalls nach Abdampfen des Lösemittels die Kombinationen in üblicher Weise mit Hilfsmitteln vermischt.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ketanserin

FIG. 2

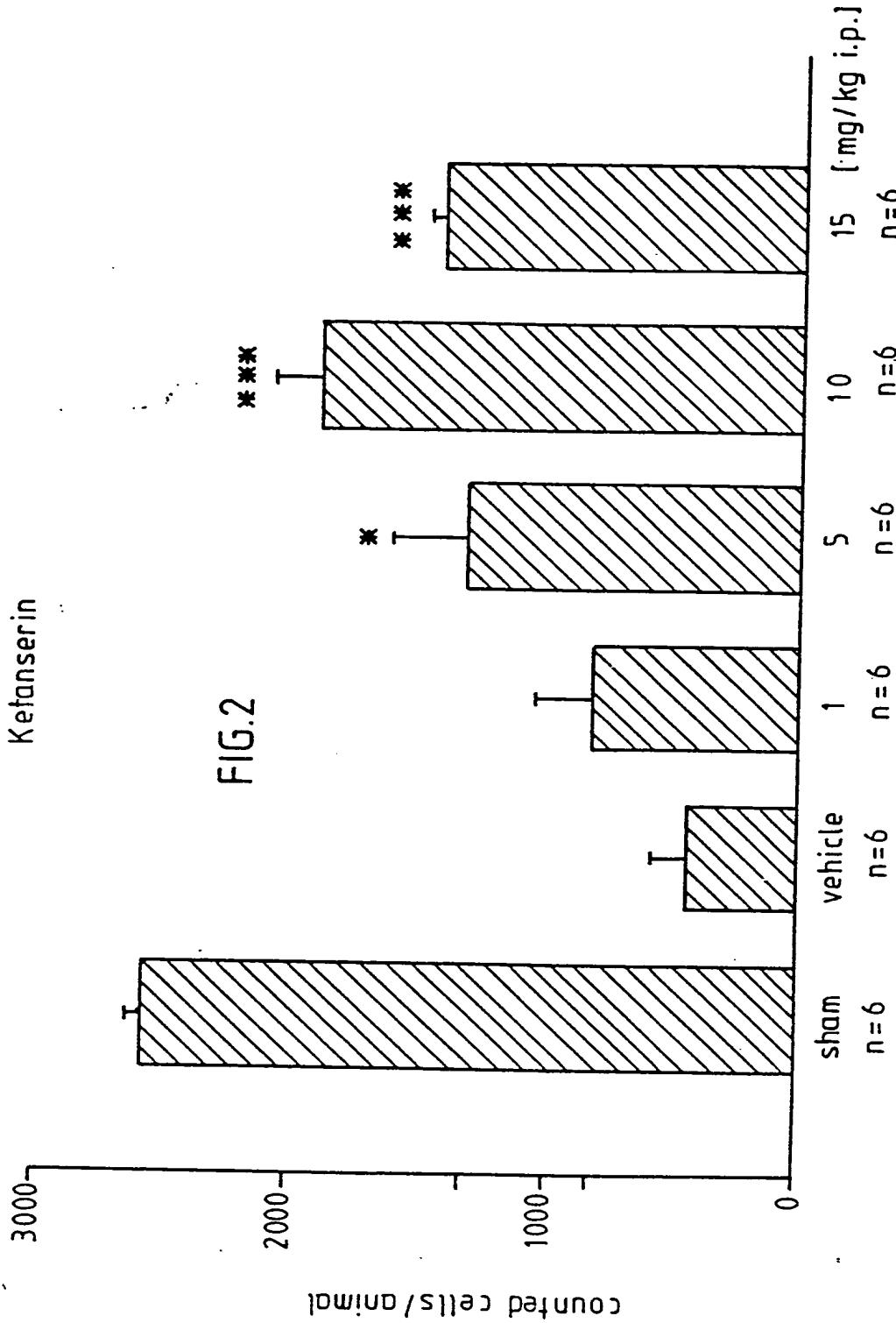
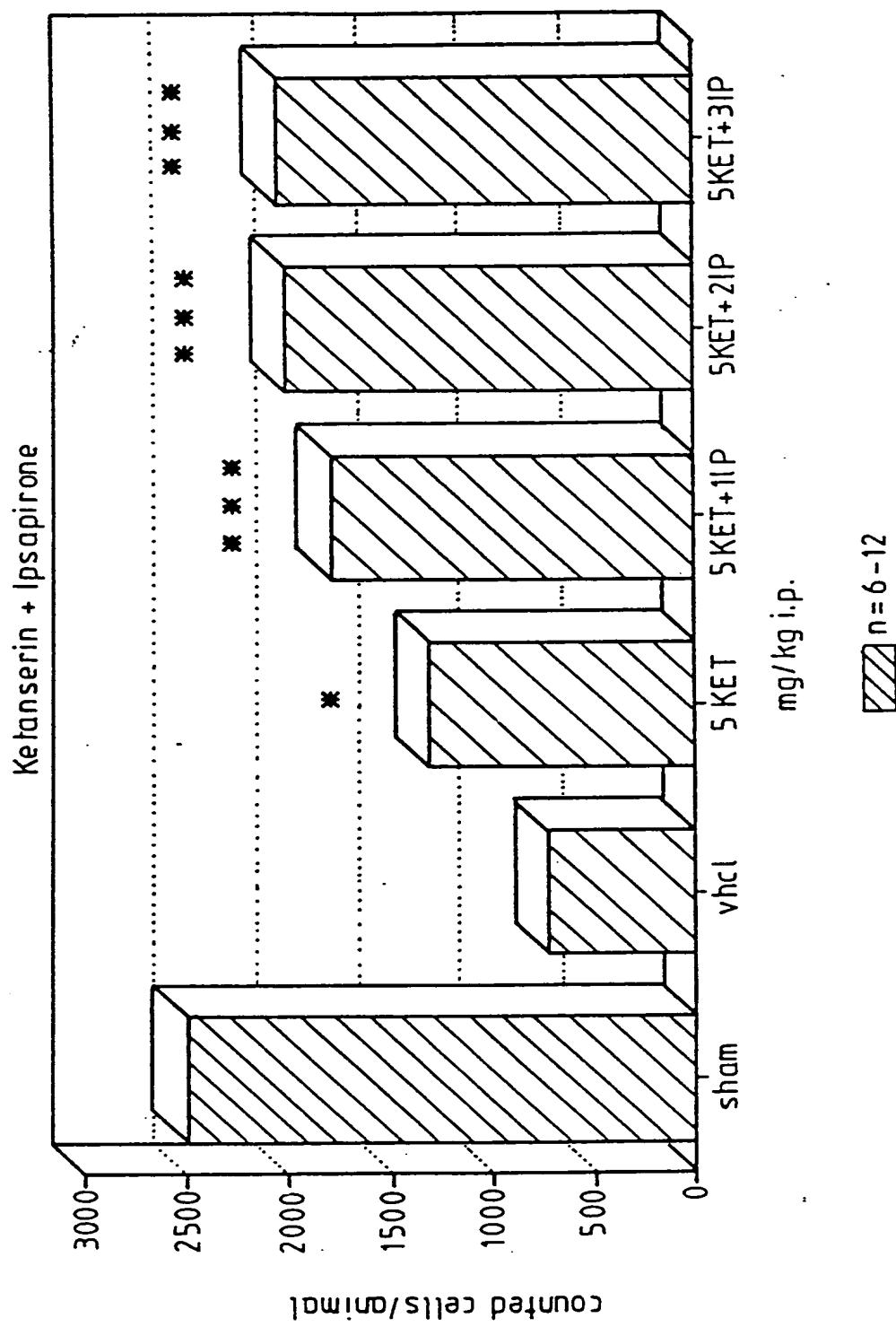


FIG. 3



Ipsapirone

FIG.1

